

Aus der Neurologisch-Psychiatrischen Abteilung des
Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin 65
Chefarzt: Prof. Dr. H. Heyck

ZUM PROBLEM DER INTELLIGENZMINDERUNG
BEI PROGRESSIVER MUSKELDYSTROPHIE
VOM TYP DUCHENNE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1969

vorgelegt von

Jutta Kubatzki

aus Berlin

AUS DER NEUROLOGISCH-PSYCHIATRISCHEN ABTEILUNG DES
STÄDT. RUDOLF-VIRCHOW-KRANKENHAUSES, BERLIN 65

Chefarzt: Prof. Dr. H. HEYCK

Zum Problem der Intelligenzminderung
bei progressiver Muskeldystrophie
vom Typ DUCHENNE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jutta K u b a t z k i
aus
Berlin

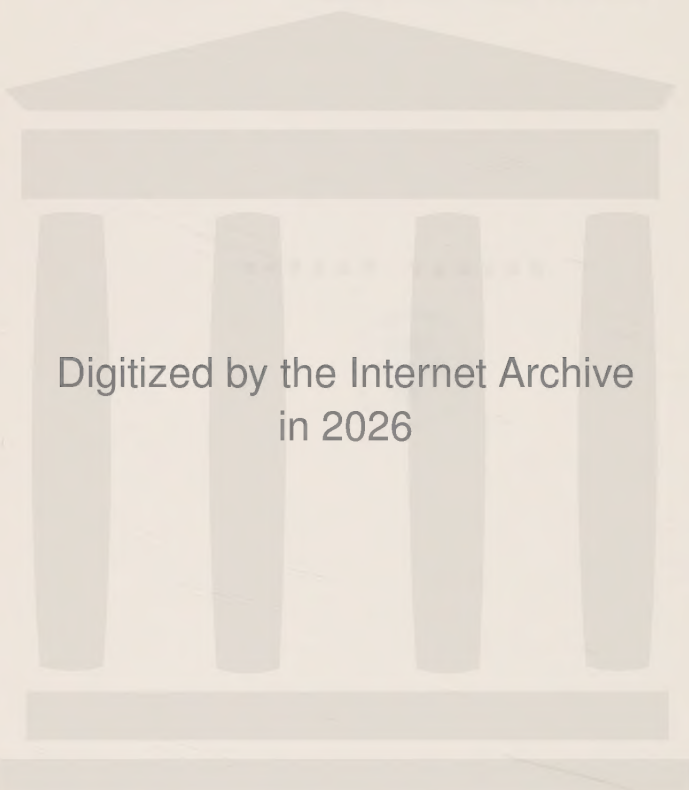
Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n
Referent: Professor Dr. med. Hartwig H e y c k
Korreferent: Professor Dr. med. Helmut S e l b a c h



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 29.8.1969

M e i n e r M u t t e r



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A.	Vorbemerkungen	1
B.	Eigene Untersuchungen	3
I.	Aufgabenstellung	3
II.	Material und Methode	4
III.	Befunde und ihre statistische Auswertung	6
C.	Diskussion der Ergebnisse	19
D.	Zusammenfassung der Ergebnisse	31
E.	Literaturübersicht	32

A. Vorbemerkungen :

Ein schon in den frühesten Darstellungen erwähntes Merkmal der progressiven Muskeldystrophie ist eine gehäuft auftretende geistige Retardierung und Intelligenzminderung. Diese Verbindung von geistiger Entwicklungsstörung und Muskeldystrophie wurde vor allem bei den infantilen Formen beobachtet.

In Anlehnung an umfassendere Untersuchungen bei Muskeldystrophien (vgl. HEYCK und LAUDAHN, 1969) befaßt sich die vorliegende Studie mit dem Problem der Intelligenzminderung bei der progressiven Muskeldystrophie vom Typ DUCHENNE. Die klinische Beobachtung ließ eine gehäufte Intelligenzschwäche bei den hier untersuchten Fällen vermuten. Die vorliegende Untersuchung ist eine mit Testmethoden durchgeführte und statistisch überprüfte Analyse dieser Befunde.

Im Jahre 1868 hat DUCHENNE wohl erstmals die Beobachtung einer geistigen Retardierung bei 5 von 13 Kindern mit Dystrophia musculorum progressiva (Dmp) mitgeteilt. GOWERS beschrieb 1879 bei zwei seiner 24 Patienten einen geistigen Rückstand. In ERB's Kasuistik (1891) von 83 Fällen von Dmp finden sich 25 Patienten, deren Anamnese und Befund unter Zugrundelegung heutiger klassifikatorischer Begriffe vermutlich dem DUCHENNE-Typ entsprechen. Ein geistiges Zurückbleiben ist nur bei fünf von diesen 25 Kindern verzeichnet.

GOWERS interpretierte das geistige Zurückbleiben nicht als Begleitsymptom der muskulären Erkrankung, sondern vermutete, daß bei geistig zurückgebliebenen Kindern häufiger eine Muskeldystrophie auftreten würde. DUCHENNE nahm, jedenfalls noch bis 1868, eine gemeinsame Ursache des muskulären und geistigen Defektes an, welche in einer Läsion der corticalen "trophischen und psychischen Zentren" besteht. Dieser Hypothese einer Schädigung des Zentralnervensystems als gemeinsame übergeordnete Ursache der muskulären und psychischen Erkrankungsbilder stimmten auch

VIZIOLI (1887), FABRE (1896) und JOFFROY (1902) zu.

In späteren Arbeiten, auch von DUCHENNE, wurde die Hypothese einer primär im Gehirn oder überhaupt im ZNS gelegenen Schädigung weitgehend verlassen und als alleinige Ursache der Dmp eine vom Nervensystem unabhängige, vom Muskel selbst ausgehende Erkrankung angenommen.

Mit der Verlagerung der weiteren Forschung in Richtung auf den Muskelschaden wurden Untersuchungen zur Frage einer Intelligenzschwäche bei Muskeldystrophie spärlicher und die Diskussion um einen eventuell vorhandenen Zusammenhang verstummte weitgehend. Erst vor kurzer Zeit wurde das Problem solcher Beziehungen wieder aufgegriffen und auch die Frage, wieweit bei Kranken mit Dmp eine Intelligenzminderung überhaupt vorliegt, erneut gestellt. Die wiederholte aber nicht einheitliche Feststellung auffällig häufigen Vorkommens eines geistigen Defektes, offenbar speziell bei der DUCHENNE-Form der Dmp, führte dazu, daß wir heute sehr verschiedenen Ansichten zu dieser Frage gegenüberstehen.

Dabei lassen sich drei nach Beobachtungsergebnissen und Interpretation der Befunde unterschiedliche Gruppen von Autoren anführen:

1. Eine Mehrzahl von Autoren, die ein gehäuftes Auftreten von geistiger Retardierung bei der Muskeldystrophie bestätigt fanden (4,6,8,10,20,31,41,48,49),
2. eine Minderzahl, die eine besondere Häufigkeit von Intelligenzminderung nicht fanden und für die die Frage einer hier gegebenen Beziehung irrelevant ist (5,17,18,36,38,42,44)
3. und eine dritte Gruppe von Autoren, welche die erniedrigten IQ-Werte bei der kindlichen Muskeldystrophie Typ DUCHENNE allein als Folge emotioneller und erziehungsbedingter Probleme deuten, die als Ausdruck einer veränderten Einstellung der Umwelt dem körperbehinderten Kind gegenüber aufzufassen sind. Organpathologische Faktoren werden somit negiert (1,30,37,48).

Auf der Suche nach einer morphologischen Grundlage der psychischen Veränderungen bei Dmp wurden

- a. neuropathologische Untersuchungen am Gehirn durchgeführt (4,7, 25,28,33),
- b. Versuche unternommen, durch encephalographische Untersuchungen

mögliche Hirnschädigungen aufzudecken (2,3,9,18,23,31,32,45,47)
c. und außerdem erörtert, ob eine Beziehung zwischen Intelligenz-
grad und faßbaren Veränderungen des Stoffwechsels, insbesondere
Enzymaktivitätserhöhungen im Serum, besteht (23,48).

B. Eigene Untersuchungen

I. Aufgabenstellung

1. Die eigene Aufgabe befaßt sich mit der Nachprüfung einer Intelligenzminderung bei Dmp vom Typ DUCHENNE unter Zugrundelegung neuer Daten und Vergleichskriterien mit einer statistischen Auswertung der Ergebnisse. Auch die nach der bisherigen Literatur noch nicht erörterte Frage, ob die DUCHENNE-Form der Muskeldystrophie eine Sonderstellung hinsichtlich einer Intelligenzschwäche unter den genetisch verschiedenen Formen der Muskeldystrophien einnimmt, wird überprüft. Eine Intelligenzprüfung bei Kindern mit einer facio-scapulo-humeralen und einer Gliedergürtel-Form der Muskeldystrophie wird durchgeführt. Da auch postuliert wurde, die Intelligenzschwäche bei der DUCHENNE-Form der Dmp könne auf Grund der durch die körperliche Behinderung erschwerten Umweltbedingungen verursacht sein, wird eine Gegenüberstellung der muskeldystrophischen Patienten mit einer Gruppe gleichartig körperlich geschädigter, an pseudomyopathischer Spinalatrophie vom Typ KUGELBERG-WELANDER leidender Kinder, bei denen identische Umweltschwierigkeiten angenommen werden können, vorgenommen. Dadurch läßt sich prüfen, ob die Umwelt einen Einfluß auf die geistige Entfaltung und intellektuelle Leistungsfähigkeit der Kinder hat.

2. Schließlich soll auch geprüft werden, ob bei Bestehen einer Intelligenzschwäche ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Intelligenzminderung und der Intensität oder Dauer des muskulären Krankheitsprozesses besteht in dem Sinne, daß z.B. körperlich sehr früh oder rasch behinderte Patienten auch einen besondere

niedrigen IQ-Wert aufweisen.

3. Zur Frage einer organischen, d.h. biochemischen Grundlage der psychischen Veränderungen soll im dritten Teil dieser Untersuchung geprüft werden, ob sich bei der DUCHENNE-Form der Dmp korrelative Beziehungen zwischen der Intelligenz und der Steigerung der Serum-enzymaktivitäten finden lassen.

II. Material und Methode

Die untersuchten Patienten entstammen dem Krankengut der Neurologischen Abteilung des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses, 1 Berlin - 65. Es handelt sich um 27 Patienten mit einer pseudo-hypertrophischen Muskeldystrophie (Dmp vom Typ DUCHENNE), 10 Patienten mit anderen Formen der Dmp (Gliederergürteltyp und facio-scapulo-humeraler Typ) sowie 12 Patienten mit einer proximalen pseudomyopathischen Spinalatrophie nach KUGELBERG-WELANDER. Die Diagnosen, insbesondere der nicht durch Erbgang klassifizierbaren Patienten, stützen sich einerseits auf die Anamnese, die klinischen Befunde einschließlich einer meist langjährigen Kontrolle, die Laboruntersuchungen, insbesondere der Serumenzyme wie Aldolase (ALD), Kreatinphosphokinase (CPK), Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase (SGOT), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), Lactatdehydrogenase (LDH), Malatdehydrogenase (MDH), das Elektromyogramm und eine in allen isoliert aufgetretenen Fällen durchgeführte Muskelbiopsie. Alle Enzymaktivitäten wurden innerhalb von drei bis fünf Stunden nach der Entnahme des Serums mit den handelsüblichen Testkombinationen der Firma C.F.Boehringer - Mannheim gemessen und in internationalen Einheiten (IE) ausgedrückt. Eine IE entspricht dem Umsatz von einem μ Mol Substrat pro Minute, pro Liter Serum bei 25°C und Standardbedingungen.

Zur Bearbeitung der in der Aufgabenstellung erwähnten Fragen werden neben den zur Diagnosestellung nötigen Befunden die Krankheitsdauer, das Funktionsstadium der Erkrankung und der Progredienzquotient der einzelnen DUCHENNE-Kinder herangezogen.

Im einzelnen bedeuten die genannten Kriterien folgendes:

1. Krankheitsdauer: Zeitraum von der Erkennung der Dmp-DUCHENNE bis zum Testdatum 1967 in Jahren angegeben.
2. Funktionsstadium: Stadieneinteilung nach THOMPSON und VIGNOS

nach klinischer Charakterisierung :

Grad	Klinische Charakterisierung
0	Klinisch gesund, erhöhte Kreatin-Phosphokinase
1	Leichte Muskelschwäche; verzögertes Geh-Alter, Tendenz zu Stolpern und Fallen, kann nicht springen, schlechte Koordination
2	Auffallende Anomalie der Haltung und des Ganges; Gehen und Treppensteigen ohne Hilfe möglich
3	Gehen möglich; Treppensteigen nur mit Hilfe des Geländers
4	Gehen möglich; benötigt zum Ersteigen von 8 Stufen einer Standardtreppe mit Hilfe des Geländers mehr als 25 Sekunden
5	Gehen möglich; Treppensteigen unmöglich
6	Gehen möglich; Treppensteigen und Aufstehen von einem Stuhl unmöglich
7	Gehen nur mit Unterstützung der Arme möglich
8	Im Fahrstuhl; sitzt aufrecht; kann den Fahrstuhl bewegen und im Fahrstuhl oder Bett die Verrichtungen des täglichen Lebens ohne Hilfe ausführen
9	Im Fahrstuhl; sitzt aufrecht; ist unfähig, im Bett oder Fahrstuhl die Verrichtungen des täglichen Lebens ohne Hilfe auszuüben
10	Im Fahrstuhl; sitzt aufrecht; ist unfähig, im Bett oder Fahrstuhl minimale Verrichtungen des täglichen Lebens ohne Hilfe auszuüben
11	Im Bett; kann die Verrichtungen des täglichen Lebens nicht ohne Hilfe ausüben; Sitzen unmöglich

3. Progredienzquotient: Quotient aus dem Funktionsstadium nach THOMPSON und VIGNOS und der Anzahl der Krankheitsjahre.

Bei allen an Dmp vom Typ DUCHENNE erkrankten Patienten wurde eine Intelligenzprüfung mit dem HAMBURG-WECHSLER-Intelligenztest durchgeführt. Der für jeden einzelnen Patienten errechnete Intelligenzquotient (IQ-Wert) wurde tabellarisch erfaßt, das statistische Mittel der IQ-Werte und die Standardabweichung der Verteilung bestimmt und der errechnete IQ-Mittelwert mit dem IQ-Mittelwert der Normalbevölkerung nach HAMBURG-WECHSLER in Beziehung gesetzt. Die Ergebnisse wurden mit den mit gleicher Methode erhobenen Befunden bei anderen Formen der Dmp (Glieder-

gürteltyp, facio-scapulo-humeraler Typ) und außerdem mit der zu gleichartigen körperlichen Behinderungen führenden proximalen pseudomyopathischen Spinalerkrankung nach KUGELBERG-WELANDER verglichen.

Um bei der Intelligenzbestimmung in den einzelnen Gruppen vergleichbare IQ- Werte zu erhalten, wurde die Durchführung des Tests standardisiert. Aus den Umgebungsuntersuchungen ergab sich, daß die sozialen Verhältnisse der Familien, in denen die erkrankten Kinder aufwuchsen, in allen untersuchten Gruppen vergleichbar waren und keine soziale Schicht bevorzugt wurde. Die geringere physische Belastbarkeit muskelkranker Kinder ließ eine besondere Vorbereitung dieser Kinder auf die Prüfung ratsam erscheinen, die bei der Standarddurchführung des HAMBURG-WECHSLER-Tests bei gesunden Probanden nicht vorgenommen wird. Zum Ausschluß störender Einflüsse durch eine den Kindern fremde Umgebung wurde der Test im häuslichen Milieu im Rahmen eines einmaligen Hausbesuches durchgeführt. Um den Kindern die Scheu vor dem Prüfer und dem Test zu nehmen, wurden Gespräche und Spiele von meist halb- bis einstündiger Dauer vorausgeschickt, bis die Kinder für die Prüfung optimal zugänglich erschienen. Auch der äußere Rahmen der Prüfung war einheitlich, indem sie in einem Wohnraum nur im Beisein des Prüfers durchgeführt wurde. Die Prüfungszeit dauerte eine bis eineinhalb Stunden. Bei der Durchführung des HAMBURG-WECHSLER-Tests wurde den angegebenen Testvorschriften entsprochen.

III. Befunde und ihre statistische Auswertung

1. Befunde

In den drei klinischen Gruppen - progressive Muskeldystrophie Typ DUCHENNE, "andere Formen der Muskeldystrophie" und pseudomyopathische Spinalatrophie - wurden folgende Intelligenzquotienten gefunden, vgl. Tabelle 1.

Tabelle 1:

Progressive Muskeldystrophie Typ DUCHENNE (27 Patienten)		
Name	Gesamt-IQ	Verbalteil - Handlungsteil
W.A.	98	103 - 94
H.C.	65	72 - 66
K.J.	92	87 - 97
J.K.	79	76 - 84
H.L.	110	110 - 107
E.M.	96	92 - 101
M.M.	119	123 - 110
S.R.	80	72 - 93
D.S.	71	72 - 78
P.S.	47	60 - 45
E.B.	87	101 - 75
P.B.	84	89 - 83
M.B.	83	91 - 79
W.F.	110	114 - 103
W.G.	120	119 - 119
W.G.	118	118 - 116
P.H.	95	91 - 100
K.K.	64	74 - 58
C.K.	77	75 - 86
U.K.	109	115 - 100
I.S.	98	92 - 106
A.E.	92	91 - 96
M.M.	92	95 - 90
T.N.	108	111 - 101
D.H.	92	85 - 103
D.P.	110	115 - 104
P.F.	80	77 - 85

"Andere Formen der Muskel- dystrophie" (10 Patienten)		
Name	Gesamt-IQ	Verbalteil - Handlungsteil
R.H.	107	97 - 103
H.D.	116	121 - 106
R.T.	113	110 - 113
P.T.	115	119 - 109
B.A.	124	126 - 119
M.K.	103	84 - 105
C.S.	129	130 - 121
H.H.	105	89 - 116
R.S.	102	105 - 99
O.S.	110	109 - 110

Pseudomyopathische Spinalatrophie (12 Patienten)		
T.S.	123	104 - 139
S.G.	111	119 - 99
H.H.	128	134 - 114
J.R.	110	110 - 107
C.D.	126	125 - 124
G.B.	107	107 - 106
R.L.	100	108 - 92
U.R.	115	115 - 114
H.S.	107	105 - 107
W.J.	104	105 - 103
G.J.	116	111 - 119
A.O.	113	105 - 118

Die graphische Darstellung dieser Werte ergibt folgende
Verteilung der Intelligenzquotienten :

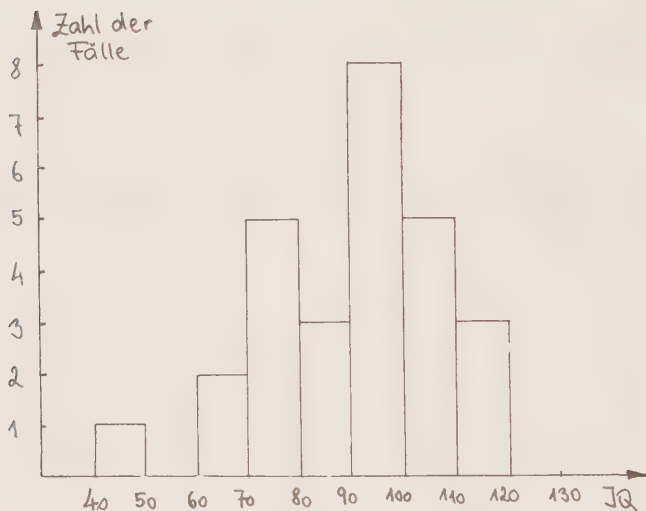


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der IQ-Werte bei 27 Patienten mit Dmp Typ DUCHENNE



Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der IQ-Werte bei 10 Patienten mit "anderen Formen der Dmp"

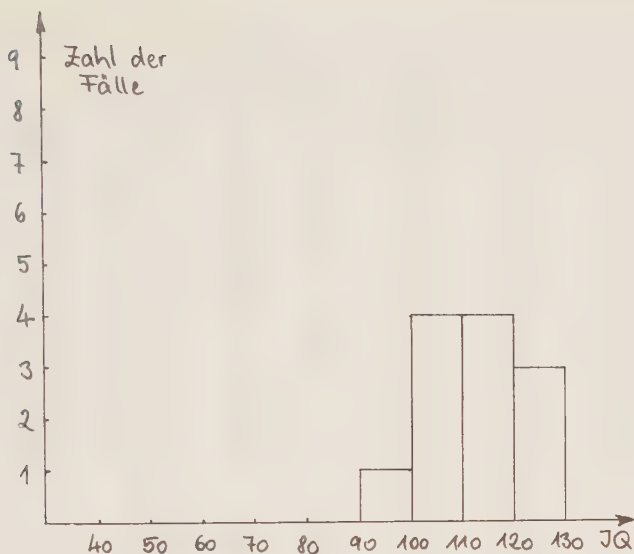


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der IQ-Werte bei
12 Patienten mit spinaler Muskelatrophie
Typ KUGELBERG-WELANDER

Bei Abb. 1 deutet sich eine Normalverteilung der IQ-Werte an,
das trifft nicht für Abb. 2 und kaum für Abb. 3 zu.

Tabelle 2 gibt die Werte der Serumenzymaktivitäten der an
Dmp DUCHENNE leidenden Patienten an. Aus Gründen einheitlicher
Vergleichsmaßstäbe sind die Werte der jeweiligen Erstunter-
suchung angeführt.

Tabelle 2:

Name	Serumenzymaktivitäten in IE					
	ALD	CPK	GOT	GPT	LDH	MDH
1. W.A.	7,9	3,2	29	33	273	129
2. H.C.	8,4	28,7	44	30	589	292
3. K.J.	6,0	11,2	33	27	350	109
4. J.K.	7,4	0,0	88	37	182	201
5. H.L.	1,4	6,6	58	35	565	182
6. B.M.	10,2	9,0	98	109	1314	183
7. M.M.	9,3	20,7	40	69	365	218
8. S.R.	41,5	3,5	135	76	1480	384
9. D.S.	7,4	16,5	37	53	311	228
10. P.S.	8,8	32,4	40	60	273	73
11. R.B.	3,7	0,0	29	16	146	109
12. P.B.	8,4	2,3	37	35	439	165
13. M.B.	13,9	2,7	66	71	803	201
14. W.F.	11,1	16,8	47	64	590	612
15. W.G.	10,8	13,4	26	28	161	94
16. W.G.	2,8	0,0	7	7	182	76
17. P.H.	4,4	3,2	18	4	174	91
18. K.K.	27,8	8,5	233	144	1058	173
19. C.K.	28,2	4,3	33	80	1142	237
20. U.K.	41,7	84,3	164	131	2008	365
21. I.S.	11,6	22,1	73	91	602	91
22. A.E.	13,4	44,7	73	73	639	127
23. M.M.	11,8	21,7	61	54	333	155
24. T.N.	20,1	47,3	153	130	1888	564
25. D.H.	18,3	33,0	87	89	552	190
26. D.P.	4,2	5,2	18	28	182	110
27. P.F.	7,4	12,4	22	28	184	218

Die Einzelwerte der drei Krankheitsparameter - Krankheitsdauer, Funktionsstadium und Progredienzquotient - werden in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3:

Name	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer (Jahre)	Funktionsstadium	Progredienzquotient
1. W.A.	26	19	8	0,4
2. H.C.	17	5	8	1,6
3. K.J.	24	18	11	0,6
4. J.K.	21	16	11	0,7
5. H.L.	15	8	7	0,9
6. B.M.	12	8	8	1,0
7. M.M.	15	9	8	0,9
8. S.R.	12	11	9	0,8
9. D.S.	12	5	9	1,8
10. P.S.	13	8	8	1,0
11. R.B.	13	12	10	0,8

Tabelle 3 (Forts.):

Name	Alter (Jahre)	Krankheits- dauer (Jahre)	Funktions- stadium	Progredienz- quotient
12. P.B.	15	15	11	0,7
13. M.B.	13	13	11	0,9
14. W.F.	16	7	5	0,7
15. W.G.	23	12	8	0,7
16. W.G.	20	17	5	0,3
17. P.H.	21	8	11	1,3
18. K.K.	19	16	11	0,7
19. C.K.	10	10	10	1,0
20. U.K.	8	8	8	1,0
21. I.S.	9	6	9	1,5
22. A.E.	11	7	7	1,0
23. M.M.	8	6	4	0,7
24. T.N.	7	6	4	0,7
25. D.H.	10	5	5	1,0
26. D.P.	18	12	10	0,8
27. P.F.	22	16	11	0,7

2. Statistische Auswertung

a. Für jede klinische Gruppe wurden das arithmetische Mittel, die Variationsbreite und die Standardabweichung bestimmt (zur mathematisch-statistischen Ableitung dieser Verteilungskriterien vgl. MITTENECKER (1954), GUILFORD (1956) und EBERHARD (1969)):

aa. (1) Progressive Muskeldystrophie vom Typ DUCHENNE

IQ-Mittelwert $M = 91,7$
 Grenzwerte des Kollektivs $47 - 120$
 Standardabweichung des Mittelwertes $\sigma = \pm 17,88$

(2) "Andere Formen der Muskeldystrophie"

IQ-Mittelwert $M = 112,4$
 Grenzwerte des Kollektivs $102 - 129$
 Standardabweichung des Mittelwertes $\sigma = \pm 4,48$

(3) Spinale Muskelatrophie vom Typ KUGELBERG-WELANDER

IQ-Mittelwert $M = 113,3$
 Grenzwerte des Kollektivs $100 - 128$
 Standardabweichung des Mittelwertes $\sigma = \pm 8,41$

bb. Es wurden die Intelligenzmittelwerte der klinischen Gruppen mit der Normal-Eichpopulation des HAMBURG-WECHSLER-Tests verglichen.

(1) Da die Häufigkeitsverteilung der IQ-Werte beim DUCHENNE-Typ als annähernd normal gelten kann, war eine Prüfung mit Hilfe des F-Tests und des t-Tests möglich (zur statistischen Bedeutung und Ableitung dieser Tests vgl. die auf S.11 angeführte Literatur).

Die Abweichung des Gruppen-Mittelwertes ($M_{\text{DUCH.}} = 91,7$) vom Bevölkerungsdurchschnitt ($M_{\text{Bevölk.}} = 100$) erwies sich mit $t = 2,86$ als sehr signifikant - Irrtumsrisiko unter 1 %.

(2) Bei den "anderen Formen der Dmp" lag keine Normalverteilung vor; der F-Test und der t-Test konnten keine Anwendung finden.

Da die Mittelwertdifferenz im Vergleich zur Eichpopulation wesentlich größer ist als die bei der DUCHENNE-Form gefundene und als signifikant erwiesene, kann mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden, daß die Gruppe der "anderen Formen der Dmp" hinsichtlich ihrer Intelligenz (Durchschnitts-IQ = 112,4) über dem Bevölkerungsdurchschnitt liegt.

(3) Erst recht gilt diese Aussage für die Gruppe der spinalen Muskelatrophie, die sich mit einem mittleren Intelligenzquotienten von 113,3 sehr deutlich vom Bevölkerungsdurchschnitts-IQ abhebt.

cc. Es wurden die drei Gruppen hinsichtlich ihrer Intelligenz untereinander verglichen. Da nur bei der DUCHENNE-Form der Dmp annähernd normal verteilte Intelligenzquotienten vorlagen, wurde ein verteilungsfreier Signifikanztest eingesetzt, nämlich der U-Test von MANN und WHITNEY (vgl. LIENERT, 1962).

(1) Der Vergleich zwischen der Muskeldystrophie vom Typ DUCHENNE und den "anderen Formen der Dmp" ergab mit $u = 2,77$ einen sehr signifikanten Unterschied auf dem 1 % - Niveau zugunsten der "anderen Formen der Dmp".

(2) Ebenfalls sehr signifikant mit $u = 3,61$ war der Unterschied zwischen den Gruppen Dmp vom Typ DUCHENNE und spinaler Muskelatrophie mit einem Irrtumsrisiko kleiner als 1 ‰.

(3) Die geringgradige IQ-Mittelwertdifferenz zwischen "anderen Formen der Dmp" und spinaler Muskelatrophie ließ keine

Signifikanz der Intelligenzquotienten dieser Gruppen erwarten.

b. Wesentlich erschien noch die Überprüfung der Frage, ob bei den DUCHENNE-Patienten Beziehungen zwischen der Intelligenz und den drei Krankheitsparametern - Funktionsstadium, Krankheitsdauer und Progredienz-Quotient - nachweisbar sind, vgl. dazu Tabelle 3.

Die graphische Darstellung dieser Korrelationen zeigen die Abbildungen 4 bis 6.

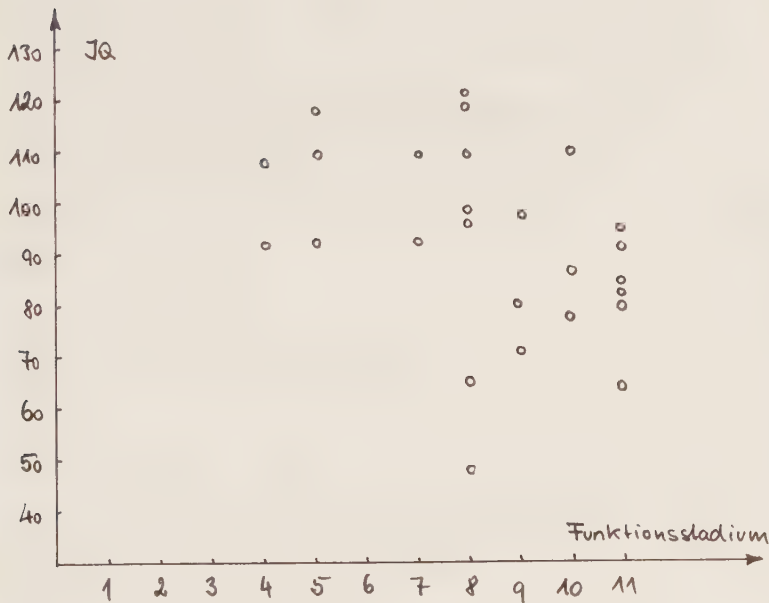


Abb. 4: Beziehung zwischen Funktionsstadium der Erkrankung und Intelligenzquotient bei Dmp Typ DUCHENNE

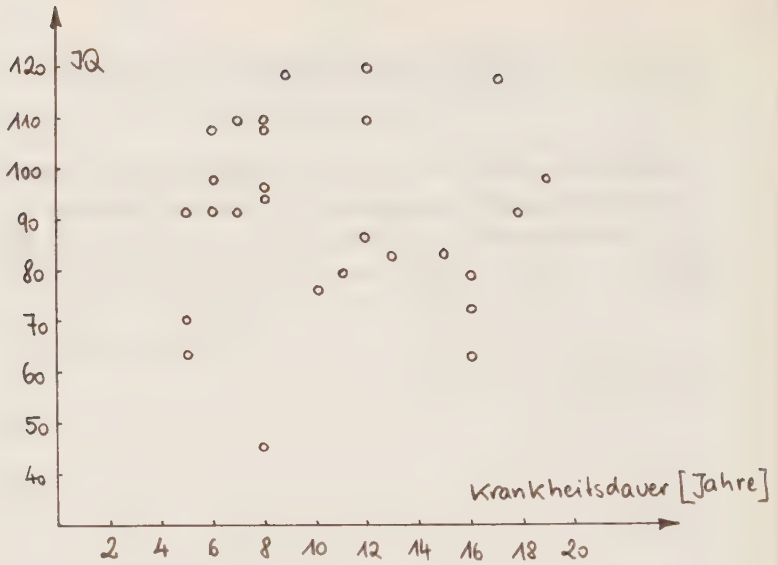


Abb. 5: Beziehung zwischen der Krankheitsdauer und dem Intelligenzquotienten bei Dmp Typ DUCHENNE

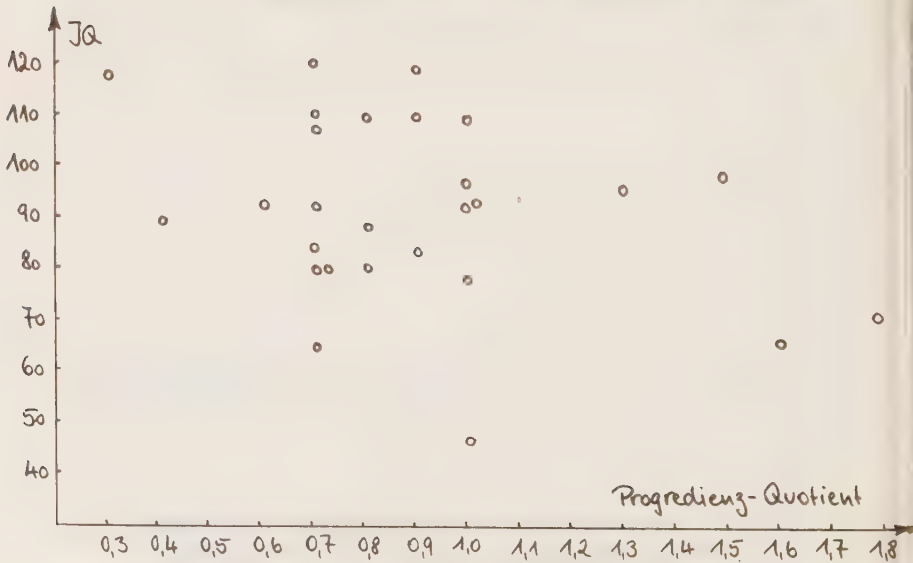


Abb. 6: Beziehung zwischen Prognedienz-Quotient und Intelligenzquotient bei Dmp Typ DUCHENNE

Zur mathematisch-statistischen Berechnung der angegebenen Korrelationen erfolgte die Übertragung der in Abb. 4 bis 6 aufgezeichneten Werte in Vierfelder-Tafeln, weil die statistischen Voraussetzungen für die Berechnung des sonst üblichen Produkt-Moment-Korrelations-Koeffizienten nicht erfüllt waren. Die Verrechnung von Vierfelder-Tafeln und die Signifikanzbestimmung erfolgte nach dem vereinfachten Verfahren von K.EBERHARD über die Manifestations-Differenz (vgl. EBERHARD, 1968). Die Korrelation zweier Merkmale wird durch den Korrelationskoeffizienten für Vierfelder-Tafeln φ angegeben. Die Signifikanzbestimmung erfolgte mittels des χ^2 -Testes.

aa. Korrelation zwischen Funktionsstadium und der Intelligenzschwäche (invertierte Intelligenzskala):

Der Korrelationskoeffizient beträgt $\varphi = + 0,414$ und erweist sich mittels des χ^2 -Tests ($\chi^2 = 11,17$) als sehr signifikant. Das Irrtumsrisiko liegt unter 1 %.

bb. Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und der Intelligenzschwäche (invertierte Intelligenzskala):

Der Korrelationskoeffizient beträgt $\varphi = + 0,266$ und zeigt mit Hilfe des χ^2 -Tests ($\chi^2 = 7,182$) eine Signifikanz auf dem 1 % - Niveau.

cc. Korrelation zwischen dem Progredienzquotienten und der Intelligenzschwäche:

Der Korrelationskoeffizient beträgt $\varphi = - 0,033$. Der χ^2 -Test zeigt keine Signifikanz.

c. Im dritten Teil wurden zur Fragestellung organischer, d.h. biochemischer Veränderungen bei Intelligenzschwäche Korrelationen zwischen der Intelligenz und der Höhe der Serumenzymaktivitäten und deren Signifikanz berechnet.

Die graphische Darstellung dieser Korrelationen zeigen die Abbildungen 7 bis 12.

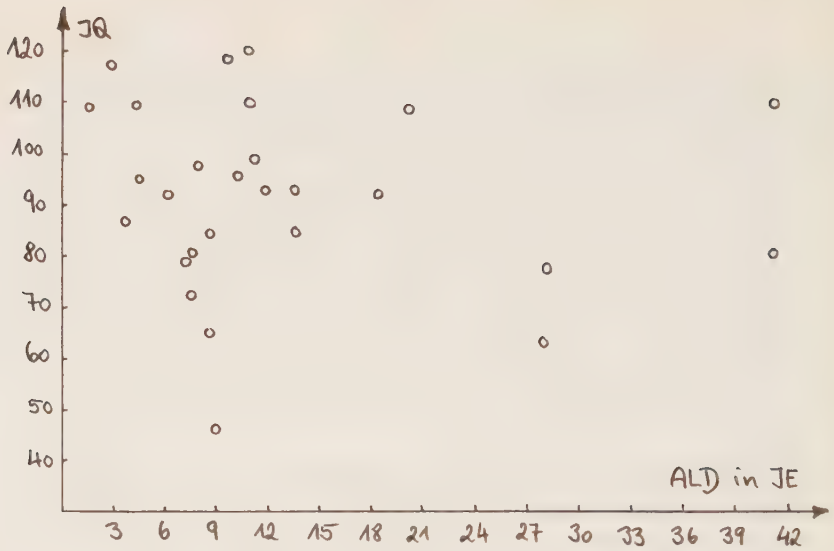


Abb. 7: Korrelation zwischen Aldolase-Konzentration (ALD) und Intelligenzquotient bei Dmp Typ DUCHENNE

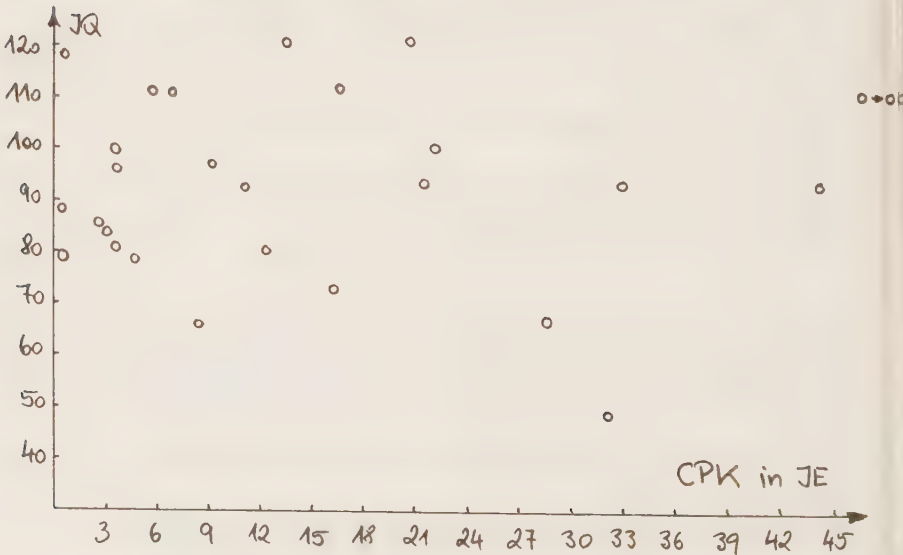


Abb. 8: Korrelation zwischen Kreatin-Phosphokinase-Konzentration (CPK) und Intelligenzquotient bei Dmp Typ DUCHENNE

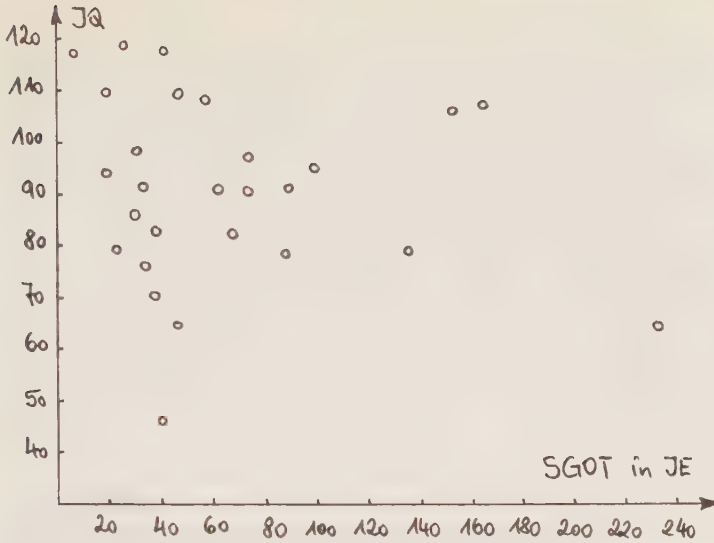


Abb. 9: Korrelation zwischen Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase-Konzentration (SGOT) und Intelligenzquotient bei Dmp Typ DUCHENNE

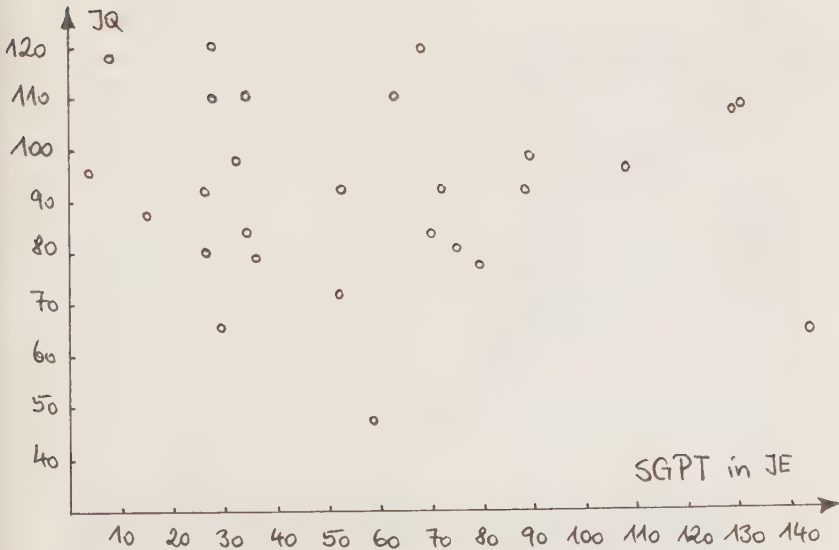


Abb. 10: Korrelation zwischen Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Konzentration (SGPT) und Intelligenzquotient bei Dmp Typ DUCHENNE



Abb. 11: Korrelation zwischen Lactatdehydrogenase-Konzentration (LDH) und Intelligenzquotient bei Dmp Typ DUCHENNE



Abb. 12: Korrelation zwischen Malatdehydrogenase-Konzentration (MDH) und Intelligenzquotient bei Dmp Typ DUCHENNE

Die in den Abbildungen 7 bis 12 angegebenen Werte wurden in Vierfelder-Tafeln übertragen und nach dem vereinfachten Verfahren nach K. EBERHARD verrechnet.

Die Tabellen ergeben alle mit Ausnahme der Korrelation zwischen MDH-Aktivität und Intelligenzquotient die gleichen Werte, und zwar beträgt der Korrelations-Koeffizient $\rho = - 0,0335$ und zeigt mit Hilfe des χ^2 -Tests ($\chi^2 = - 0,904$) keine Signifikanz.

Die Korrelation zwischen MDH-Aktivität und Intelligenzquotient beträgt zwar $\rho = + 0,1165$, erweist sich aber mittels des χ^2 -Tests als noch nicht signifikant auf dem 5%-Niveau.

C. Diskussion der Ergebnisse

Das Problem der Intelligenzschwäche bei Patienten mit einer Dmp wurde schon vielfach diskutiert und geprüft. Dabei bestehen jedoch noch immer sehr verschiedene Auffassungen über die Tatsache als solche wie auch über ihre möglichen Ursachen.

1. Die Mehrzahl der bisherigen Untersucher fand ein gehäuftes Auftreten von geistiger Retardierung bei der Muskeldystrophie. BERLUCCHI (1934) überprüfte 359 früher beschriebene Fälle von Muskeldystrophie und fand bei 73 Kranken schwerere geistige Defekte. Er selbst untersuchte 24 Patienten mit einer Muskeldystrophie, unter denen sich 10 Kranke als geistig zurückgeblieben erwiesen. TRIPI (1947) sah unter 22 Patienten mit "pseudohypertrophischer" Dmp vier Fälle mit schwerem geistigen Defekt, vier Fälle mit Debilität und sieben Fälle mit leichter geistiger Retardierung. BECKER (1953) fand 12 % der Kinder mit Dmp geistig zurückgeblieben. DEL CARLO GIANNINI und MARCHESCHI (1959) untersuchten 78 Fälle von Muskeldystrophie, davon sieben

Patienten vom DUCHENNE-Typ. Von diesen sieben Kindern waren fünf eindeutig schwachsinnig. WORDEN und VIGNOS (1962) untersuchten 38 Patienten vom DUCHENNE-Typ. Durch Intelligenztests wurde ein durchschnittlicher Intelligenzquotient von 83 ermittelt, dabei blieben 26 Patienten (= 68 %) mit dem Intelligenzquotienten unter 90. 23 Patienten mit pseudohypertrophischer Muskeldystrophie, die von GIORDANO und BALDARO VERDE (1964) einem Intelligenztest unterzogen wurden, wiesen einen mittleren IQ von 86 auf. DUBOWITZ (1965) führte systematische Intelligenzuntersuchungen bei 27 Patienten mit Dmp vom Typ DUCHENNE durch. Von diesen hatten drei Kranke einen IQ unter 50, 14 Patienten einen IQ von 50 bis 70 und 10 Patienten Werte über 70. NIEDERMEYER (1965) untersuchte 42 Kinder und Jugendliche mit progressiver Muskeldystrophie vom Typ DUCHENNE. Der Durchschnitts-IQ betrug 83, 14 Patienten hatten einen IQ unter 75. Auch ZELLWEGER und HANSON (1967) fanden bei 16 von 38 Patienten mit Dmp vom Typ DUCHENNE einen IQ unter 80.

2. Eine besondere Häufung von Intelligenzminderung wurde von BELL (1948) bei der Analyse eines größeren Krankengutes negiert. WALTON und NATTRASS (1954) fanden nur bei vier ihrer 48 Patienten mit Muskeldystrophie vom Typ DUCHENNE eine leichte geistige Retardierung, bei keinem Kranken eine schwere Intelligenzminderung. TRUITT (1955) testete 72 Knaben mit pseudohypertrophischer Muskeldystrophie und als Vergleichsgruppe deren gesunde Geschwister. Die Ergebnisse, so meint der Autor, lagen im Bereich des durch die sozial-ökonomische Umwelt bestimmten Niveaus und deckten sich mit denen der gesunden Geschwister. Auch FLIEGEL (1955) folgerte aus eigenen Untersuchungen, daß bei Patienten mit Muskeldystrophie vom Typ DUCHENNE keine geistigen Defekte bestehen. Desgleichen fanden SCHOELLY und FRASER (1955), SHERWIN und MC CULLY (1961) und GAMSTORP und SMITH (1964) keine signifikante Häufigkeit von geistiger Retardierung.

3. Mit der Erklärung einer allein durch die Umwelt bedingten geistigen Retardierung befaßten sich MORROW und COHEN (1954). Sie testeten 29 Kinder mit dem HAMBURG-WECHSLER-Intelligenztest; der Durchschnitts-IQ betrug 94. 50 % dieser Kinder blieben

mit ihren schulischen Leistungen hinter denen Gesunder zurück, nach Meinung der Autoren ist dies jedoch nur die Folge der durch die Krankheit bedingten sozialen und erziehungsmäßigen Schwierigkeiten. ALLEN und RODGIN (1960) ermittelten bei 30 Knaben mit progressiver Muskeldystrophie einen Durchschnitts-IQ von 82 (14 - 117). Die Autoren bezogen die Intelligenzminderung hauptsächlich auf emotionelle Probleme infolge körperlicher Behinderung. Allerdings hielten sie als weitere Ursache eine cerebrale Schädigung nicht für ausgeschlossen. SCHORER (1964) untersuchte 28 Knaben mit Muskeldystrophie und führte deren geistige Störung allein auf psychologische und andere situationsbedingte Einflüsse zurück.

Im Gegensatz dazu lehnten WORDEN und VIGNOS (1962) äußere Schwierigkeiten als Ursache geistiger Minderleistungen mit folgender Begründung ab: Sie testeten parallel zu den muskelkranken Kindern auch 27 gesunde Geschwister dieser Patienten, um eine Auswirkung der sozial-ökonomischen Umgebung auf die Krankheit zu untersuchen. Der Durchschnitts-IQ der muskelkranken Kinder betrug 85, der der Geschwistergruppe 110. Daneben wurden 16 Patienten mit "Myatonia congenita" untersucht, um die Auswirkung einer körperlich bedingten Behinderung auf das Intelligenzniveau an einem nicht auf einer Dmp beruhenden Leiden zu prüfen. Der Durchschnitts-IQ dieser Gruppe betrug 118. Schließlich wurden auch 36 an Diabetes mellitus erkrankte Kinder und deren gesunde Geschwister getestet, um den Einfluß unspezifischer chronischer Erkrankungen auf die intellektuellen Leistungen festzustellen. Der Durchschnitts-IQ der diabetischen Kinder betrug 107, der der nichtdiabetischen Geschwister 109.

Würde man allein auf die weit überwiegende Zahl der Autoren abstellen, welche eine Intelligenzminderung bei der Dmp vom Typ DUCHENNE bejahen, so wäre diese Frage schon weitgehend im positiven Sinne beantwortet. Der Aussagewert früherer Arbeiten über eine Intelligenzminderung bei der DUCHENNE-Form muß aber vielfach kritisch betrachtet werden, da die Kriterien für eine sichere Klassifikation im heutigen Sinne nicht erfüllt sind. Die Diagnose beschränkte sich hier oft nur auf die Anamnese und

das klinische Bild, schloß auch vereinzelt Mädchen in den Kreis der Patienten ein und zählte Patienten mit nachgewiesenem dominanten Erbgang dazu. Eine Übersicht darüber, soweit sie einige Veröffentlichungen der jüngsten Zeit betrifft, gibt Tabelle 4.

Tabelle 4:

Autor	Zahl der Pat.	m w	Vererbung	Erhärtung der Diagnose durch	IQ-Testung
ALLEN u. RODGIN 1960	30	30 -	nicht angeführt	Klinik Biopsie	24 Stanford-Binet oder Hamburg-Wechsler 4 Rorschach 1 Cottell-Infant Development Scale 1 ohne Test
WORDEN u. VIGNOS 1962	38	38 -	nicht angeführt	Klinik Biopsie Aldolase	Stanford-Binet
GIORDANO und BALDARO VERDE 1964	25	20 5	15 sporad. 3 recessiv 7 dominant	Klinik meist Biopsie EMG Transaminasen Aldolase	Terman-Merrill
DUBOWITZ 1965	27	nicht angeführt	nicht angeführt	Klinik	Terman-Merrill
ZELLWEGER und HANSON 1967	38	38 -	nicht angeführt	Klinik Biopsie EMG Transaminasen Aldolase	Stanford-Binet Form L oder Hamburg-Wechsler

Heute ist das Krankheitsbild der Dmp vom Typ DUCHENNE einigermaßen exakt abgrenzbar, die Diagnosestellung basiert auf folgenden Kriterien:

1. Im Krankengut dürfen nur männliche Patienten vertreten sein, im Idealfall ist ein recessiv x-chromosomaler Erbgang nachweisbar.
2. Wenn das nicht der Fall ist, was auf Grund der hohen Mutationsrate bei der Dmp Typ DUCHENNE häufig vorkommt, kann die Diagnose durch den typischen klinischen Verlauf mit frühem Krankheitsbeginn und die mehrfach kontrollierten charakteristischen Enzym-

Veränderungen im Serum weitgehend gesichert werden.

Diesen Anforderungen entsprechen die Untersuchungen von ZELLWEGER und HANSON (1967). Wir haben aber deren Ergebnisse nicht mit den eigenen Befunden addiert, weil auch konstante Testbedingungen die Voraussetzung zur Aufstellung von Vergleichskollektiven sind, was bei verschiedenen Untersuchern in verschiedenen Ländern in Frage gestellt werden muß. Mit Rücksicht auf die geringe Belastbarkeit der dystrophischen Kinder wurden bei den eigenen Untersuchungen die Versuchsvorbereitungen eingehender durchgeführt als es der Standardtest vorschreibt (Einzelheiten der Testvorbereitung und -durchführung s.S. 6).

Die von einer größeren Gruppe von Autoren bereits früher festgestellte relevant häufige Intelligenzminderung bei Patienten mit Dmp vom Typ DUCHENNE wird durch die eigenen Untersuchungen bestätigt (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: IQ-Mittelwerte und Grenzwerte der Kollektive bei Dmp Typ DUCHENNE

		Zahl der Fälle	IQ-Mittelwert	Grenzwerte des Kollektivs
MORROW und COHEN	1954	29	94	(nicht angegeben)
ALLEN und RODGIN	1960	30	82	(14 - 117)
WORDEN und VIGNOS	1962	38	83	(46 - 134)
GIORDANO und BALDARO VERDE	1964	25	86	(48 - 112)
DUBOWITZ	1965	27	68	(42 - 118)
ZELLWEGER u. HANSON	1967	38	84	(48 - 127)
eigene Unters.	1969	27	91	(47 - 120)

Von allen in Tabelle 5 aufgeführten Autoren, die ihre Untersuchungen mit statistischen Methoden belegten, wird ein deutlich unterdurchschnittlicher Mittelwert-IQ beim Vergleich mit dem Durchschnitts-IQ gesunder Geschwister oder mit der Normalpopulation festgestellt.

Die eigenen Untersuchungen, bei denen der IQ-Mittelwert der muskelkranken Kinder mit dem IQ-Mittelwert der Normalbevölkerung (nach HAMBURG-WECHSLER) verglichen wurde, boten eine Differenz mit einer Signifikanz auf dem 1 % - Niveau.

Bei Betrachtung der Intelligenzquotienten der einzelnen

Patienten erkennt man, daß nur ein Teil einen IQ unter 100 bzw. unter 90 aufweist. Wie groß dieser Prozentsatz ist, zeigt Tabelle 6, die die Einzelergebnisse der in Tabelle 5 angeführten Autoren und die eigenen Befunde enthält.

Tabelle 6:

		Zahl der Pat.	IQ < 100 in % der Fälle	IQ < 90 in % der Fälle
WORDEN und VIGNOS	1962	38	79 %	65 %
GIORDANO und BALDARO VERDE	1964	25	76 %	40 %
DUBOWITZ	1965	27	89 %	81 %
ZELLWEGER u. HANSON	1967	38	84 %	59 %
eigene Unters.	1969	27	70 %	40 %

Die Deutung der Befunde komplizierend ist die starke Streuung der Intelligenzquotienten und die Feststellung, daß nicht nur zahlreiche Patienten normal, sondern einige sogar überdurchschnittlich intelligent sind (vgl. Tabelle 1 und die oberen Grenzen der Kollektive in Tabelle 5).

GIORDANO und BALDARO VERDE (1964) fanden als Besonderheit, daß nur die sporadisch auftretenden Fälle der Dmp geistige Defekte boten. Dieser Beobachtung widersprechen eigene Untersuchungen, da sich in einer Familie mit vererbter Muskeldystrophie - zwei Brüder (IQ 47 und 71) und der Bruder der Mutter (IQ 80) sind erkrankt - eine deutliche Intelligenzschwäche nachweisen ließ. Außerdem kennen wir zwei weitere erkrankte Geschwisterpaare mit eindeutigen Schwachsinn, die wegen ihres auswärtigen Wohnsitzes dem Intelligenztest nicht unterzogen und in das vorliegende Krankengut nicht einbezogen werden konnten.

Die von SHERWIN und MC CULLY (1961), ZELLWEGER und NIEDERMEYER (1965) sowie ZELLWEGER und HANSON (1967) hervorgehobene Feststellung, daß der durchschnittliche Handlungs-IQ höher sei als der Verbal-IQ, wird durch die eigenen Untersuchungen nicht bestätigt. Im eigenen Kollektiv von 27 Fällen mit Dmp Typ DUCHENNE liegen in 12 Fällen der Handlungsteil, in 15 Fällen der Verbalteil höher, ein Fall zeigt gleich hohe Werte.

In bisherigen Untersuchungen ist die Frage unberücksichtigt

geblieben, ob die Dmp vom Typ DUCHENNE hinsichtlich der Intelligenzminderung in der Reihe der Muskeldystrophien eine Sonderstellung einnimmt. Zur Klärung dieser Frage wurden den an Dmp vom Typ DUCHENNE Erkrankten 10 Patienten mit Dmp heterogener Ätiologie (Schultergürtel- bzw. Gliedergürtelform) gegenübergestellt. Auch die letzteren wurden mit dem HAMBURG-WECHSLER-Intelligenztest geprüft. Hier konnte ein hochsignifikanter Unterschied auf dem 1 % - Niveau zwischen den Intelligenzquotienten dieser beiden Kollektive festgestellt werden. Der niedrigste IQ der DUCHENNE-Gruppe betrug 47, der der Vergleichsgruppe 102 (vgl. Tab.1). Diese Gegenüberstellung zeigt, daß offenbar nur bei der Dmp vom Typ DUCHENNE das Problem der Intelligenzminderung besteht und diese kein Symptom aller Formen der Dmp darstellt.

Unterschiedliche Vermutungen wurden über die Ursachen der geistigen Zurückgebliebenheit angestellt. MORROW und COHEN (1954) deuteten - wie bereits ausgeführt - ihre Ergebnisse dahin, daß der geistige Entwicklungsrückstand nur eine Folge der körperlichen Behinderung sei. Nach deren Ansicht führen unregelmäßiger Schulbesuch und Mangel an Anregungen zum intellektuellen Stillstand oder sogar zur Rückentwicklung. Die Annahme, daß die Retardierung der geistigen Fähigkeiten dieser Patienten durch derartige Sekundärfaktoren zu erklären sei, läßt sich jedoch durch einen Vergleich zwischen der Patientengruppe mit Muskeldystrophie vom Typ DUCHENNE und einer Gruppe von 12 Kranken mit spinaler Muskelatrophie vom Typ KUGELBERG-WELANDER widerlegen. Dieses letztere Leiden bietet eine optimale Vergleichsmöglichkeit, da sich das Bild und der Grad der Ausfallserscheinungen von der Dmp so wenig unterscheiden, daß meist nur differenziertere Untersuchungen (EMG, Muskelbiopsie) die spinale Genese des Leidens aufzudecken vermögen. Einen solchen Vergleich des IQ bei Dmp vom Typ DUCHENNE mit demjenigen einer anderen Erkrankung mit motorischer Störung führten auch WORDEN und VIGNOS (1962) durch. Ihr Vergleichskollektiv bestand aus 16 Patienten mit der Diagnose "Myatonia congenita". GAMSTORP und SMITH (1964) sowie DUBOWITZ (1965) kritisierten dieses Vorgehen mit Recht, da die "Myatonia congenita" eine schlecht definierte Gruppe congenitaler, ätiologisch verschiedener Krankheitsbilder darstellt und als diagnostischer Begriff heute abzulehnen ist (HEYCK und LAUDAHN, 1969).

Auch der Vergleich der IQ-Werte zwischen den Gruppen Dmp Typ

DUCHENNE und pseudomyopathische Spinalatrophie ergab einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$, IQ-Mittelwerte 91,7 gegenüber 113,3). Der niedrigste IQ der Gruppe mit Spinalatrophie betrug 100. Dieser Befund darf als hinreichender Beweis dafür angesehen werden, daß die verminderte geistige Leistung bei der Dmp Typ DUCHENNE nicht auf den ungünstigen Umwelteinflüssen infolge der körperlichen Behinderung beruht, sondern ein davon unabhängiges pathophysiologisches Symptom ist.

Eine Eigenart der vorliegenden Befunde bedarf noch der besonderen Diskussion: Im Verhältnis zur Intelligenz der Durchschnittsbevölkerung, die mit Hilfe des HAMBURG-WECHSLER-Intelligenztests auf Grund von umfassenden Reihenuntersuchungen im Jahre 1956 durchschnittlich mit einem Intelligenzquotienten von 100 angegeben wurde, zeigen die eigenen Untersuchungen, daß mit einem mittleren IQ von 91,7 die Dmp vom Typ DUCHENNE deutlich unter, die anderen Formen der Dmp (Schultergürtel- oder Gliedergürteltyp, IQ = 112,4) und die spinale Muskelatrophie (IQ = 113,3) deutlich über dem Bevölkerungsdurchschnitt liegen.

Die überdurchschnittliche Intelligenz der beiden letzteren Gruppen wirft die Frage auf, ob überdurchschnittliche Leistungen solcher Patienten als gesteigerte Hinwendung zu geistiger Tätigkeit zu verstehen sind, d.h. ob ihre körperliche Schwäche und Behinderung einen Anreiz zu intellektueller Mehrleistung darstellt. Es ist aber fraglich, ob der mittlere IQ der Normalbevölkerung mit einem Wert von 100, wie er 1956 vom Psychologischen Institut der Universität Hamburg angegeben wurde, noch heute als Bezugswert verwendet werden darf, nachdem neuere psychologische Untersuchungen ergaben, daß eine fortschreitende Tendenz zur Erhöhung des durchschnittlichen IQ der Normalpopulation besteht, somit also der Mittelwerts-IQ von 100 eine Unterschätzung des heutigen Eichmittelwertes darstellt (EBERHARD, 1968/1). Entspräche dieser IQ-Mittelwert der Normalbevölkerung heute z.B. einem Wert von 110, wären die IQ-Mittelwerte des Schultergürtel- und Gliedergürteltyps der Dmp und der Spinalatrophie als im Normbereich zu bewerten. Damit wäre die Intelligenzminderung der DUCHENNE-Gruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung noch gravierender.

Neben der wahrscheinlich vorliegenden IQ-Mittelwertverschie-

bung der Gesamtbevölkerung muß auch berücksichtigt werden, daß die Testsituation bei allen drei Patientengruppen auf Grund der vorbereitenden Kontaktaufnahme vor Durchführung der Tests im Vergleich zur Standardtestsituation des HAMBURG-WECHSLER-Tests eine besonders günstige war. Dies könnte die bei anderen Autoren um fünf bis zehn Punkte niedriger liegenden IQ-Mittelwerte bei der Dmp vom Typ DUCHENNE erklären (vgl. Tab. 5). Unsicherheiten hinsichtlich der Exaktheit des IQ-Mittelwertes der heutigen Normalpopulation, deren Berechnung sich den eigenen Möglichkeiten entzieht, stellen somit den statistischen Aussagegehalt des in dieser Untersuchung durchgeführten Mittelwertvergleichs der einzelnen Gruppen mit der Normalbevölkerung nach HAMBURG-WECHSLER in Frage. Die entscheidende Aussage der eigenen Befunde gründet sich aber nicht auf diesen Vergleich mit der Normalbevölkerung, sondern auf die Gegenüberstellung von Gruppen, deren Differenz evident und vom Durchschnittswert der Normalpopulation unabhängig ist.

II. Ein weiteres Problem im Rahmen der Intelligenzminderung bei Dmp Typ BUCHENNE stellt die Frage einer Korrelation zwischen dem Grad der Intelligenzminderung und dem Schweregrad der muskulären Schädigung dar. ALLEN und RODGIN (1960) konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Intelligenzgrad und dem Stadium der Muskeldystrophie feststellen. Desgleichen sahen auch ZELLWEGER und HANSON (1967) keine Korrelation zwischen der Höhe der Intelligenz und dem Grad der muskulären Insuffizienz: 29 Patienten, die noch ohne fremde Hilfe gehen konnten, hatten einen IQ-Mittelwert von 82,6, während 19 Patienten bei weiter fortgeschrittenem Krankheitsstadium einen IQ-Mittelwert von 87,5 aufwiesen. Die letztgenannten Autoren lehnten auch eine Beziehung zwischen der Dauer der körperlichen Behinderung und dem IQ ab.

Die eigenen Untersuchungsergebnisse zeigen, daß sowohl zwischen der Intelligenzschwäche und dem Funktionsstadium als auch der Intelligenzschwäche und der Dauer der Erkrankung eine signifikante Korrelation auf dem 1 % - Niveau besteht. Beim Vergleich mit dem Progredienzquotienten ergibt sich keine Signifikanz; hierbei ist zu berücksichtigen, daß es sich um einen Quotienten handelt, der in seinen einzelnen Merkmalen - Funktionsstadium und Krankheitsdauer - aber nicht als Quotient einen evidenten Aussagewert

besitzt.

Das Ergebnis macht deutlich, daß sich die DUCHENNE-Gruppe nicht nur im Rahmen der übrigen Muskeldystrophien und der spinalen Muskelatrophie hinsichtlich der Intelligenz unterscheidet, sondern auch ein Zusammenhang zwischen der Schwere der muskulären Schädigung und der Intelligenzschwäche zu finden ist.

III. Auf verschiedenen Wegen wurde nach einer organischen Grundlage der psychischen Veränderungen bei der Dmp vom Typ DUCHENNE gesucht.

Auf dem Gebiete der Neuropathologie gibt es nur wenige Studien über Hirnbefunde bei dieser Erkrankung. BUTT, HALL und COURVILLE (1939), BECKER (1953) und MC CORMACK und SPALTER (1966) fanden keine charakteristischen pathologischen Veränderungen. JERVIS (1955) hingegen konnte bei einem Patienten mit der gesicherten Diagnose einer Muskeldystrophie vom Typ DUCHENNE diffuse Demyelinisierungsprozesse im Marklager und multiple corticale Knötchen im Frontalhirn nachweisen. Dieser bisher allein stehende und auch als Zweiterkrankung deutbare Befund erinnert an die bei der Encephalitis periaxialis diffusa SCHILDER vorkommenden diffusen Sklerosierungen des Marksystems. ROSMAN und KAKULAS (1966) untersuchten das Gehirn einiger Fälle von Myotonia dystrophica und Dystrophia musculorum, darunter eines klinisch und anamnestisch der Dmp vom Typ DUCHENNE entsprechenden Patienten. Bei allen Fällen wurden neuronale Heterotopien im subcorticalen Markbereich beschrieben.

Auch die zur Frage einer Hirnschädigung durchgeführten elektroenzephalographischen Untersuchungen zeigen keine einheitlichen Ergebnisse. 1959 fanden WAYNE und BROWN-MAYERS bei 27 Patienten mit progressiver Muskeldystrophie in 17 Fällen EEG-Befunde mit deutlichen, in 10 Fällen mit leichten Allgemeinveränderungen, die nicht in Korrelation zur Schwere des dystrophischen Prozesses gebracht werden konnten. Auch ASCIONE et al. (1959) stellten bei fünf Jungen mit Dmp in einer Familie deutliche Allgemeinveränderungen fest, besonders bei Hyperventilation oder photischer Stimulation. Solche unspezifischen generalisierten Rhythmusstörungen fanden auch DI GRUTTOLA et al. (1961), die unter 12 untersuchten Patienten 10 Fälle mit EEG-Veränderungen beschrieben.

WINFIELD et al.(1958) fanden als häufigste Abnormität 14- und 6-per sec. positive Spitzen bei 9 von 12 Kindern mit Dmp. Die gleichen Veränderungen fanden auch PERLSTEIN et al.(1960) bei 45 % der 62 untersuchten Patienten mit pseudohypertrophischer Muskeldystrophie sowie NIEDERMEYER et al.(1965) bei 20 von 29 Patienten mit Dmp Typ DUCHENNE. GAMSTORP und SMITH (1964), die 11 Patienten mit Dmp Typ DUCHENNE untersuchten, fanden keine signifikanten EEG-Veränderungen. Ebenso verneinten BARWICK et al.(1965) auffällige EEG-Störungen. Auch die neun elektroenzephalographisch untersuchten Patienten aus dem eigenen Krankengut boten einen normalen Befund (HEYCK und LAUDAHN, 1969).

Im Blut kreisende Abbauprodukte des veränderten Muskelstoffwechsels wurden im Rahmen einer biochemischen Störung als mögliches biochemisches Substrat einer Hirnschädigung vermutet. WORDEN und VIGNOS (1962) erörterten die Möglichkeit, daß ein unbekanntes, der Aldolase ähnliches Protein für den irreversiblen Schaden am ZNS verantwortlich sein könnte, obschon sich beim Vergleich der IQ-Werte mit den Werten der Serumaldolase keine verwertbaren Korrelationen fanden. Dasselbe gilt für die Werte der Kreatinausscheidung im Urin.

Auch die eigenen Untersuchungen, die eine Beziehung zwischen der Intelligenzminderung und dem Grad der Serumenzym erhöhungen der ALD, CPK, GOT, GPT, LDH und MDH aufzudecken suchten, ergaben keine Korrelation dieser Enzymwerte mit der Intelligenzschwäche. Diese Untersuchungsergebnisse schließen jedoch nicht aus, daß eine andere, bisher unaufgedeckte biochemische Störung für die psychischen Veränderungen verantwortlich ist. Hierbei ist zu bedenken, daß der entscheidende Zeitpunkt einer metabolisch bedingten Hirnschädigung vermutlich eher in der praeklinischen oder sogar schon in der fetalen Phase der Dmp Typ DUCHENNE zu suchen ist (HEYCK und LAUDAHN, 1969), in der das Gehirn auf derartige Noxen empfindlicher reagiert als in den ausgereifteren Stadien. Entsprechende Hinweise ergeben sich aus der Feststellung, daß Serumenzymsteigerungen bei der Dmp Typ DUCHENNE bereits bei der Geburt und die höchsten Werte im praeklinischen Stadium gefunden werden (HEYCK et al., 1966). Es wäre somit anzustreben, Stoffwechseluntersuchungen vermehrt bei praeklinischen Fällen der Dmp durchzuführen, um Hinweise auf eine auf biochemischem Gebiet liegende

Schädigung der Hirnfunktionen zu erhalten.

Neben dieser Hypothese einer sekundären, auf Stoffwechselstörungen der Muskulatur basierenden cerebralen Beeinträchtigung bleibt noch als zweite Hypothese die einer Genmutation bestehen, die eine direkte Schädigung sowohl der Muskel- wie auch der Hirnzellen verursacht (ZELLWEGER und HANSON, 1967). Eine Schwäche all dieser Hypothesen liegt jedoch darin, daß eine morphologische oder organisch-funktionelle Hirnschädigung bei der Dmp bisher nicht überzeugend nachgewiesen werden konnte. Hier bietet sich eine dringende Aufgabe für die biochemische Forschung an; nicht nur die Muskulatur, sondern auch das Gehirn in zukünftige Untersuchungen einzubeziehen.

D. Zusammenfassung

27 Patienten mit Dystrophia musculorum progressiva (Dmp) vom Typ DUCHENNE wurden nach einheitlichen Testverfahren auf das Vorliegen einer Intelligenzminderung untersucht. Als Vergleichskollektive wurden 10 Patienten mit anderen Formen der Dmp (Gliederergürtel- bzw. facio-scapulo-humeraler Typ) und 12 Patienten mit pseudomyopathischer Spinalatrophie vom Typ KUGELBERG-WELANDER herangezogen. Die errechneten IQ-Mittelwerte der drei klinischen Gruppen wurden zusätzlich mit dem für die Normalbevölkerung nach HAMBURG-WECHSLER festgestellten IQ-Mittelwert verglichen.

Es konnte festgestellt werden, daß der DUCHENNE-Typus der Dmp sich durch ein vermindertes Intelligenzniveau von der gesunden Normalbevölkerung signifikant unterscheidet und daß diese relative Intelligenzschwäche kein allgemeines Merkmal aller progressiven Muskeldystrophien darstellt, sondern eine spezifische Erscheinung der DUCHENNE-Gruppe ist. Zugleich wurde gezeigt, daß es sich bei der Intelligenzschwäche nicht nur um eine psychisch-reaktive Erscheinung auf Grund der körperlichen Behinderung oder Einflüsse seitens der Umgebung handelt. Bei der zu gleichem körperlichen Siechtum führenden pseudomyopathischen Spinalatrophie waren Retardierungen und Senkungen des Intelligenzniveaus nicht festzustellen. Die IQ-Werte beim Typ DUCHENNE zeigten eine signifikante Korrelation zum Funktionsstadium bzw. zur Krankheitsdauer. Diese zeigt, daß die hochgradig geschädigten Patienten die niedrigsten IQ-Werte aufweisen.

Ein Zusammenhang zwischen der Intelligenzschwäche und der Höhe der Serumenzymaktivitäten (ALD, CPK, GOT, GPT, LDH, MDH) wurde nicht gefunden. Die Frage bleibt offen, ob andere pathologisch veränderte biochemische Substrate des Muskelstoffwechsels Ursache einer eventuell schon im Fetalstadium stattfindenden Hirnschädigung sind oder ob es sich um eine davon unabhängige direkte Auswirkung des dem Leiden zugrunde liegenden Gendefektes handelt.

E. Literaturübersicht

- (1) ALLEN, J.D. und D.W.RODGIN
Mental retardation in association with
progressive muscular dystrophy
Amer.J.Dis.Child, 100, 208, 1960
- (2) ASCIONE, A., F.MATANO und C.SERRA
Aspetti elettroencefalografici, elettro-
miografici, enzimoplasmatici e prospettive
terapeutiche nella distrofia muscolare
progressiva
Riforma med. Napoli, 73, 789, 1959
- (3) BARWICK, D.D., J.W.OSSELTON und J.N.WALTON
Electroencephalographic studies in
hereditary myopathy
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat., 28, 109, 1965
- (4) BECKER, P.E.
Dystrophia musculorum progressiva
Stuttgart, Thieme, 1953
- (5) BELL, J.
Nervous Diseases and Muscular Dystrophies
in: FISCHER, R.A. und L.S.PENBROSE
The Treasury of Human Inheritance
London, 1948
- (6) BERLUCCHI, C.
Su di una speciale forma di grave
frenastenia accompagnata da miosclerosi
Riv.Pat.Nerv.Ment., 44, 452, 1934
- (7) BUTT, E.M., E.M.HALL und C.B.COURVILLE
Progressive muscular dystrophy (dystrophia
myotonica); report of cases with autopsy
Bull.Los Angeles Neurol.Soc., 4, 58, 1939
- (8) DEL CARLO GIANNINI, G. und M.MARCHESCHI
Sui disturbi psichici nella distrofia
muscolare primitiva
Sist.nerv., 11, 461, 1959
- (9) DI GRUTTOLA, G., G.FANUELE und M.BERNI CANANI
Indagini elettroencefalografiche in bambini
con distrofia muscolare progressiva
Boll.Soc.ital.biol.sper., 37, 847, 1961

- (10) DUBOWITZ, V. Intellectual impairment in muscular dystrophy
Arch.Dis.Childh.London, 40, 296, 1965
- (11) DUCHENNE, G.B. Recherches sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myosclerosique
Arch.gén.méd.Paris, 11, 5, 1868
- (12) EBERHARD, K. Die Manifestationsdifferenz - ein Maß für den Voraussagewert einer alternativen Variablen in einer Vierfelder-Tafel
Z.Exp.Angew.Psychol., 374, 1968
- (13) EBERHARD, K. Mündliche Mitteilung, 1968/1
- (14) EBERHARD, K. Einführung in die Statistik für soziale Berufe
Neuwied-Berlin, Luchterhand, 1969
- (15) ERB, W. Dystrophia muscularis progressiva
Klinische und pathologisch-anatomische Studien
Dtsch.Zschr.Nervenhk., 1, 13 u. 173, 1891
- (16) FABRE, S. Tesi di Montpellier
zitiert bei JOFFROY, A., 1962
- (17) FLIEGEL, M. In: Proceedings of the First National Conference on the Education of the Child with Muscular Dystrophy
New York, 1955
- (18) GAMSTORP, I. und M.SMITH
EEG-fynd och testresultat vid myopati och denervationsatrofi i barnaåldern
Nord.med., 72, 998, 1964
- (19) GASUL, B.M., R.A.ARCILLA und M.LEV
Heart Disease in Children
Diagnosis and Treatment
Philadelphia, Lippincott, 1966, S. 1143

- (20) GIORDANO, S. und J.BALDARO VERDE
Rapporto tra difetto mentale e distrofia
muscolare progressiva dell'infanzia
Infanzia anormale, 60, 747, 1964
- (21) GOWERS, W.R.
Pseudo-hypertrophic Muscular Paralysis
A Clinical Lecture
London, Churchill, 1879
- (22) GUILFORD, J.P.
Fundamental Statistics in Psychology
and Education
New York, Mc Grow-Hill, 1956, 3.Aufl.
- (23) HEYCK, H. und G.LAUDAHN
Die progressiv-dystrophischen Myopathien
Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1969
- (24) HEYCK, H., G.LAUDAHN und P.M.CARSTEN
Enzymaktivitätsbestimmungen bei Dystrophia
musculorum progressiva
IV. Die Serumenzymkinetik im prae-
klinischen Stadium des Typus DUCHENNE
während der ersten zwei Lebensjahre
Klin.Wschr. 44, 695, 1966
- (25) JERVIS, G.A.
Progressive muscular dystrophy with
extensive demyelination of the brain
J.Neuropath.Exp.Neurolog., 14, 376, 1955
- (26) JOFFROY, A.
Desmyopsychies. Association des troubles
musculaires et des troubles psychiques
Rev.Neurol.Paris, 1, 289, 1902
- (27) LIENERT, G.A.
Verteilungsfreie Methoden in der Bio-
statistik
Meisenheim, 1962, S. 106 ff.
- (28) MC CORMACK, W.M. und H.F.SPALTER
Muscular Dystrophy, Alveolar Hypo-
ventilation, and Papilledema
J.A.M.A., 197, 12; 957, 1966

- (29) MITTENECKER, E. Planung und statistische Auswertung
von Experimenten
Wien, 1964
- (30) MORROW, R.S. und J.COHEN
The psycho-social factors in muscular
dystrophy
J.Child Psychiatr., N.Y., 3, 70, 1954
- (31) NIEDERMEYER, E., H.ZELLWEGER und T.ALEXANDER
Eighth International Congress of Neurology
Wien, 1965
- (32) PERLSTEIN, M.A., F.A.GIBBS, E.L.GIBBS und M.D.STEIN
Electroencephalogram and Myopathy
J.A.M.A., 173, 1329, 1960
- (33) ROSMAN, N.P. und B.A.KAKULAS
Mental Deficiency associated with
Muscular Dystrophy
Brain, 89, 769, 1966
- (34) SANDERS, L.J. und M.A.PERLSTEIN
Speech mechanism in Pseudohypertrophic
Muscular Dystrophy
Amer.J.Dis.Child, 109, 538, 1965
- (35) SCHEINFELD, A. The New You and Heredity
Philadelphia, 1950
- (36) SCHOELLY, M.L. und A.W.FRASER
Emotional Reactions in Muscular Dystrophy
Am.J.Phys.Med. 34, 119, 1955
- (37) SCHORER, C.E. Muscular Dystrophy and the Mind
in: Journal of the American Psychosomatic
Society
Psychosomatic Med. 26, 1, 1964
- (38) SHERWIN, A.C. und R.S.MC CULLY
Reactions observed in boys of various ages
(ten to fourteen) to crippling, progressive
and fatal illness (muscular dystrophy)
J.Chron.Dis. 13, 59, 1961

- (39) SKYRING, A. und V.A.MC KUSICK
Clinical, genetic and electrocardiographic
studies in childhood muscular dystrophy
Amer.J.Med.Sci., 242, 534, 1961
- (40) STROINSKA-KUSIOWA, B. Radiologische Veränderungen der langen
Röhrenknochen in der Dystrophia musculorum progressiva
Proceedings of the Eighth International
Congress of Neurology, Wien 2, 265, 1965
- (41) TRIPI, G.
I disturbi psichici nei miopatici
Rass.stud.psichiatri., Siena, 36, 260, 1947
- (42) TRUITT, C.J.
Personal and social adjustments of
children with muscular dystrophy
Amer.J.Phys.Med., 34, 124, 1955
- (43) VIZIOLI, R.
Delle amiotrofie e della paralisi
ipertrofica in ispecie
Giorn.di Neuropat., 5, 1, 1887
- (44) WALTON, J.N. und F.J.NATTRASS
On the classification, natural history
and treatment of the myopathies
Brain, 77, 169, 1954
- (45) WAYNE, H.L. und A.N.BROWN-MAYERS
Clinical and EEG observations in patients
with progressive muscular dystrophy
Dis.nerv.Syst., 20, 288, 1959
- (46) WECHSLER, D.
Die Messung der Intelligenz Erwachsener
Bern-Stuttgart, 1964
- (47) WINFIELD, D.L., L.P.BRITT und R.RASKIND
EEG-findings in pseudohypertrophic
muscular dystrophy
South.med.J.Birmingham Ala., 51, 1251, 1958
- (48) WORDEN, D.K. und P.J.VIGNOS
Intellectual function in childhood
progressive muscular dystrophy
Pediatrics, 29, 968, 1962

- (49) ZELLWEGER, H. und J.W.HANSON

Psychometric Studies in Muscular
Dystrophy Type-III a (DUCHENNE)
Develop.Med.Child Neurol., 2, 576, 1967

- (50) ZELLWEGER, H. und E.NIEDERMEYER

Central nervous system manifestations
in childhood muscular dystrophy (CMD)
I. Psychometric and encephalographic
findings
Ann.paediat.(Basel), 205, 25, 1965



Herrn Prof.Dr.H.HEYCK danke ich für die Überlassung des Themas und die richtungsweisenden Unterredungen sowie Korrekturen.

Herrn K.EBERHARD danke ich für seine Beratung und Anleitung bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.



L e b e n s l a u f

Am 20. Juli 1942 wurde ich als Tochter des Dr.med.dent. Norbert Kubatzki und seiner Ehefrau Margarete, geb. Baldin, in Berlin geboren.

Im Oktober 1948 wurde ich in Berlin-Schmargendorf eingeschult und besuchte dort fünfeinhalb Jahre die Grundschule. 1954 kam ich in die Hildegard-Wegscheider-Schule in Berlin-Grunewald, wo ich im März 1961 mein Abitur machte. Im Mai 1961 wurde ich an der Freien Universität Berlin, Medizinische Fakultät, immatrikuliert, wo ich am 6. April 1962 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 22. April 1964 die Ärztliche Vorprüfung ablegte. Das Sommersemester 1962, das dritte Fachsemester, studierte ich an der Universität Heidelberg.

Am 16. September 1967 legte ich mein Medizinisches Staatsexamen an der Freien Universität Berlin ab.

Während der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich bisher in Berlin im St. Gertrauden-Krankenhaus, Rudolf-Virchow-Krankenhaus und im Krankenhaus Moabit.

